

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1,2,3,9-TETRAHYDRO-9- METHYL-3-((2-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)METHYL)-4H-CARBAZOL- 4-ONE**Publication number:** ES2043535**Publication date:** 1993-12-16**Inventor:** HUGUET CLOTET JUAN (ES); CALDERO GES JOSE MARIA (ES)**Applicant:** VITA INVEST SA (ES); SINT QUIMICA SA (ES)**Classification:**

- international: A61K31/40; A61K31/415; A61K31/47; C07D209/04; C07D209/80; C07D233/58; C07D403/04; C07D403/06; C07D403/10; A61K31/40; A61K31/415; A61K31/47; C07D; C07D209/00; C07D233/00; C07D403/00; (IPC1-7): A61K31/415; C07D403/06; C07D209/88; C07D233/56; C07D403/06

- european:**Application number:** ES19920000552 19920313**Priority number(s):** ES19920000552 19920313**Also published as:**

GR93100094 (A)

FI931104 (A)

AR248019 (A1)

SK278786B (B6)

RU2109741 (C1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for ES2043535

Abstract of corresponding document: **AT402730B**

Process for the preparation of 1,2,3,9-tetrahydro-9- methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol- 4-one of the formula I comprising the cyclization of the compound of the formula II under the conditions of a Friedel-Crafts acylation by activating the carboxyl group by acid catalysis in a suitable solvent medium and finally isolating the required products by conventional means.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 043 535

21 Número de solicitud: 9200552

51 Int. Cl.⁵: C07D 403/06

//A61K 31/415

(C07D 403/06, 209:88, 233:56)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: 13.03.92

43 Fecha de publicación de la solicitud: 16.12.93

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.12.93

71 Solicitante/es: Vita-Invest, S.A.
C. de Font Santa 12-14
Sant Joan Despi, Barcelona, ES

72 Inventor/es: Huguet Clotet, Juan y
Caldero Ges, José María

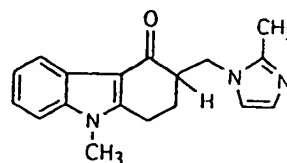
74 Agente: Ponti Grau, Ignacio

54 Título: Procedimiento para la obtención de la 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona.

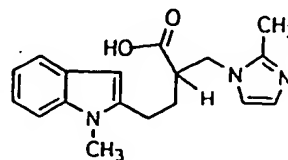
57 Resumen:

Procedimiento para la obtención de la 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona, de fórmula I por ciclación del compuesto de fórmula II bajo condiciones de la acilación de Friedelcrafts, mediante activación del grupo carboxilo, con catálisis ácida, en un medio disolvente adecuado y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

Presenta propiedades como antiemético en quimioterapia, así como en el tratamiento de la jaqueca, esquizofrenia, ansiedad, obesidad y manía.



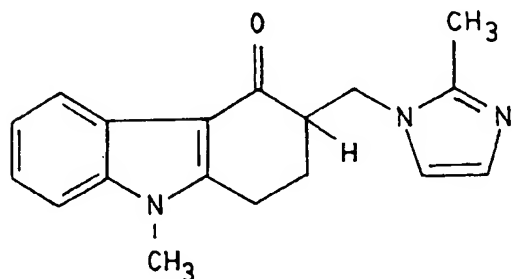
Fórmula I



Fórmula II

DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona, de fórmula I,

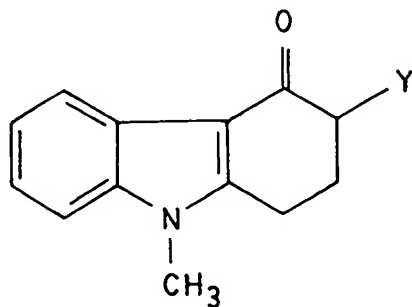


(I)

compuesto de síntesis que antagoniza selectivamente los receptores 5-HT₃ y que presenta interesantes propiedades como antiemético en quimioterapia, así como en el tratamiento de la jaqueca, esquizofrenia, ansiedad, obesidad y manía.

Antecedentes de la Invención

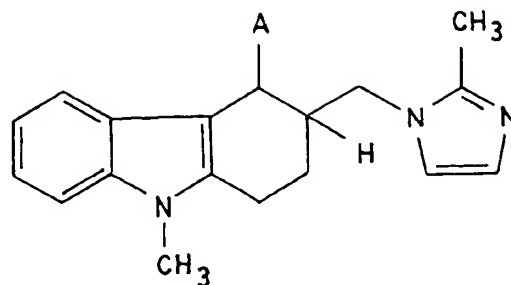
En la patente ES 548430 se describe la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona por reacción de una carbazolona, de fórmula III, con 2 - metilimidazol.



(III)

siendo Y un radical metileno o un radical halo-metil.

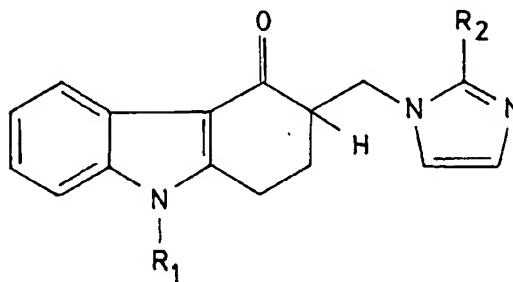
En la patente ES 556101 se describe la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona por oxidación de un carbazol, de fórmula IV.



(IV)

siendo A un átomo de H o un radical hidróxilo.

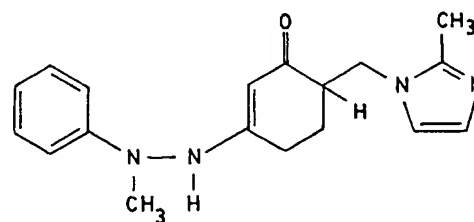
En la patente ES 539852 se describe la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona por alquilación de una carbazolona, de fórmula V.



(V)

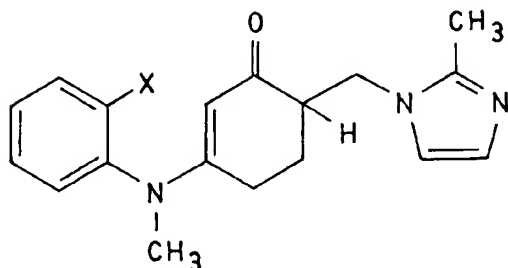
siendo R₁ y/o R₂ un átomo de hidrógeno.

En la patente ES 2000935 se describe la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona por ciclación de un derivado de fenilhidrazina, de fórmula VI.



(VI)

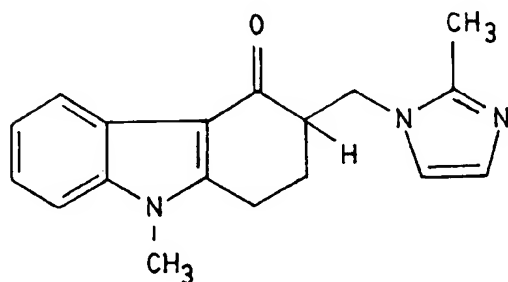
En la patente ES 2000936 se describe la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona por ciclación de un derivado de anilina, de fórmula VII.



(VII)

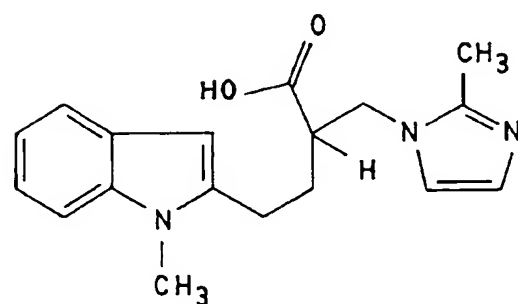
siendo X un átomo de hidrógeno o un halógeno.
Descripción de la Invención

En la presente invención se describe y reivindica un nuevo procedimiento para la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona, de fórmula I,



(I)

que consiste en ciclar el ácido 2 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4 - (1 - metilindol - 2 - il)butírico, de fórmula II.



(II)

bajo las condiciones de la reacción de acilación de Friedel - Crafts, mediante activación del grupo carboxilo, con catálisis ácida, en un medio disolvente adecuado y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

La activación del ácido carboxílico se realiza mediante su transformación en un haluro de acilo o en un anhídrido mixto trifluoroacético, metanosulfónico o tríflico, preferentemente en un anhídrido mixto trifluoroacético.

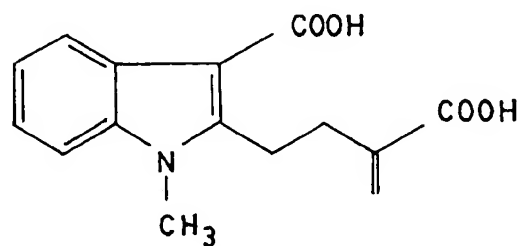
El catalizador ácido puede ser un ácido inorgánico tal como clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro, cloruro de cinc o tricloruro de aluminio, preferentemente ácido fosfórico.

La reacción se realiza en el seno de un disolvente orgánico aprótico, tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, éter, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferentemente acetonitrilo.

La reacción de ciclación puede efectuarse convenientemente a temperaturas comprendidas entre -60° y +50°C, preferentemente a 0°C.

Finalizada la reacción se aísla el producto deseado por los métodos convencionales y se recrystaliza en un disolvente orgánico, preferentemente metanol, para dar la 1,2,3,9 - tetrahidro - 9 - metil - 3 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona químicamente pura.

El compuesto de fórmula II puede ser preparado por reacción del ácido 2 - metileno - 4 - (3 - carboxi - 1 - metilindol - 2 - il)butírico con 2 - metilimidazol, de fórmula VIII.



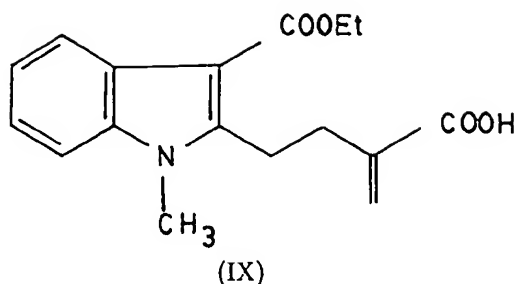
(VIII)

La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas comprendidas entre 100° y 200°C, preferentemente a 150°C.

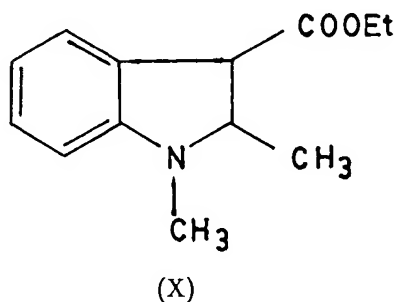
La reacción se realiza en el seno de un disolvente de alto punto de ebullición como tolueno, xileno o bromobenceno, o mezclas de ellos, o sin disolvente, preferentemente sin disolvente.

Finalizada la reacción se aísla el producto deseado por los métodos convencionales y se recrystaliza en un disolvente orgánico como metanol, tolueno, dimetoxietano o metoxietanol, preferentemente dimetoxietano.

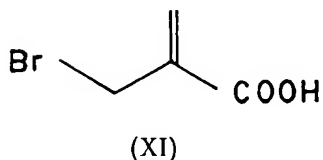
El diácido de fórmula VIII se obtiene por hidrólisis del ácido 2 - metileno - 4 - (3 - etoxicarbonil - 1 - metilindol - 2 - il)butírico, de fórmula IX,



el cual se puede preparar por reacción del anión del 1,2 - dimetilindol - 3 - carboxilato de etilo, de fórmula X.



(preparado según John E. Macor, Kewin Ryan, Michael E. Newman, J. Org. Chem. 54, 4785 (1989)) con el ácido α - (bromometilacrílico), de fórmula XI.



Descripción de realizaciones preferidas

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación los ejemplos prácticos.

Ejemplo 1

Ácido 2 - metilen - 4 - (3 - etoxicarbonil - 1 - metilindol - 2 - il)butírico.

A una solución de la sal de litio preparada a partir de 4,34 g (20 mmol) de 1,2 - dimetilindol - 3 - carboxilato de etilo en 150 ml de tetrahydrofurano mantenida a -60°C , se añade una solución de 4,98 g (30 mmol) de ácido α - (bromometilacrílico) en 20 ml de tetrahydrofurano durante 10 seg. La temperatura no sube de -50°C . Después de agitar 2h a -60°C se vierte sobre una mezcla de 400 g de hielo, 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se evaporan. El sólido resultante se recrystaliza de tolueno y luego de metanol, obteniéndose 3,0 g (50%) del compuesto del título analíticamente puro, en forma de sólido blanco.

pf: $138^{\circ}\text{C} - 140^{\circ}\text{C}$

^1H - NMR δ (CDCl_3): 1.46 (t, J = 7.1, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.62 - 2.71 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 3.36 - 3.48 (m, 2H, indol- CH_2), 3.78 (s, 3H, N- CH_3), 4.41 (q, J = 7.1, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.81 (d, J = 1.2, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 6.37 (d, J = 1.2, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 7.15 - 7.40 (m, 3H, aromáticos), 8.10 - 8.20 (m, 1H, aromático).

Ejemplo 2

Ácido 2 - metilen - 4 - (3 - carboxi - 1 - metilindol - 2 - il)butírico.

A una suspensión de 5,7 g (18,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 en 15 ml de metanol y 15 ml de agua se añaden 19 g de hidróxido potásico y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 min. Luego se vierte sobre una mezcla de 200 g de hielo y 200 ml de agua y se acidifica con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. El producto se recoge por filtración, se suspende en 250 ml de tolueno, se destilan 100 ml, y después de enfriar a 20°C se filtra, obteniéndose 4,5 g (87%) del compuesto del título, analíticamente puro, en forma de sólido blanco.

pf: $194 - 196^{\circ}\text{C}$

^1H - NMR δ (DMSO): 2.40 - 2.60 (m, 2H, indol- CH_2-CH_2), 3.20 - 3.50 (m, 2H, indol- CH_2-CH_2), 3.77 (s, 3H, N- CH_3), 5.59 (d, J = 1.5, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 6.07 (d, J = 1.5, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 7.10 - 7.25 (m, 2H, aromáticos), 7.46 - 7.54 (m, 1H, aromático), 7.96 - 8.05 (m, 1H, aromático).

Ejemplo 3

Ácido 2 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4 - (1 - metilindol - 2 - il)butírico.

Una mezcla de 2,73 g (10 mmol) del compuesto del Ejemplo 2 y 2.46 g (30 mmol) de 2 - metilimidazol se calienta a 160° durante 2 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se disuelve en cloroformo y se aplica sobre una columna de anhídrido silícico, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 70:30. Así se obtienen 2,21 g (71%) del compuesto del título en forma de sólido amarillento, analíticamente puro.

pf: $198^{\circ} - 199^{\circ}\text{C}$

^1H - NMR δ (DMSO): 1.65 - 2.05 (m, 2H, indol- CH_2-CH_2), 2.27 (s, 3H, C- CH_3), 2.65 - 2.95 (m, 3H, indol- CH_2 y $-\text{HC}-\text{COOH}$), 3.63 (s, 3H, N- CH_3), 3.95 - 4.25 (m, 2H, imidazol- CH_2), 6.15 (s, 1H, indol-H), 6.79 (d, J = 1.6, 1H, imidazol-H), 6.90 - 7.10 (m, 3H) que incluye a 7.06 (d, J = 1.6, 1H, imidazol-H), 7.30 - 7.45 (m, 2H, aromáticos).

Ejemplo 4

1,2,3,9 - Tetrahydro - 9 - metil - 3[(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona.

A una suspensión de 311 mg (1 mmol) del compuesto del Ejemplo 3 en 10 ml de acetonitrilo se añaden 28 μl (0,28 mmol) de ácido fosfórico del 85%. Se enfría a 0°C y se agregan, gota a gota, 353 μl (2,5 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Al cabo de 15 min se vierte sobre una mezcla de 50 g de hielo y 50 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrae con cloruro de metileno (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y evaporan. El residuo sólido se recrystaliza de metanol para dar 160 mg (55%) del compuesto del título en forma de sólido blanco, analíticamente puro.

pf: 227° - 228,5°C
¹H - NMRδ (CDCl₃): 1.70 - 2.05 (m, 1H, H-C(2)), 2.10 - 2.30 (m, 1H, H-C(2)), 2.45 (s, 3H, CH₃) 2.75 - 3.15 (m, 3H, H-C(1) y H-C(3)), 3.72

(s, 3H, N-CH₃), 4.10 (dd, J = 8.15, 1H, N-CH₂), 4.70 (dd, J = 4.15, 1H, N-CH₂), 6.85 - 7.05 (m, 2H, aromáticos), 7.20 - 7.40 (m, 3H, imidazol-H y aromático), 8.20 - 8.30 (m, 1H, aromático)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

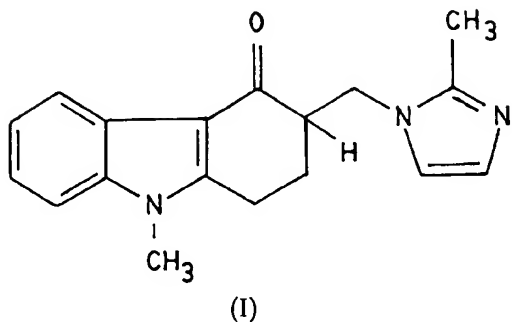
55

60

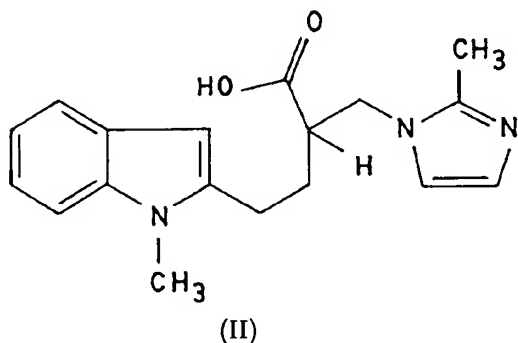
65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de la 1,2,3,9 - tetrahydro - 9 - metil - 3[(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4H - carbazol - 4 - ona, de fórmula I,



que consiste en ciclar el ácido 2 - [(2 - metil - 1H - imidazol - 1 - il)metil] - 4 - (1 - metilindol - 2 - il)butírico, de fórmula II,



bajo las condiciones de la reacción de acilación de Friedel - Crafts, mediante activación del grupo carboxilo, con catálisis ácida, en un medio disolvente adecuado y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el compuesto de fórmula II se activa por formación de un anhídrido mixto, preferentemente trifluoroacético.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** por el hecho de que la ciclación se realiza en un medio disolvente adecuado y en presencia de un catalizador ácido.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por el hecho de que el medio de reacción es un disolvente orgánico aprótico, preferentemente acetonitrilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** por el hecho de que el catalizador ácido utilizado es el ácido fosfórico.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por el hecho de que la reacción de ciclación se efectúa a temperaturas comprendidas entre -60° y +50°C, preferentemente a 0°C.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 043 535

⑫ N.º solicitud: 9200552

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 13.03.92

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: C07D 403/06 // A61K 31/415, (C07D 403/06, 209:88, 233:56)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-2000935 (GLAXO GROUP LIMITED) * Reivindicaciones 1,3,9,11 *	1,3
A	ES-A-2000936 (GLAXO GROUP LIMITED) * Reivindicaciones 1,5,10,12 *	1,4
A	US-A-4725615 (COATES; JAMES A. BELL; DAVID C. HUMBER; GEORGES B. EWAN) * Columna 9, líneas 45-66; columna 10, líneas 12-15 *	1,3,6
A	ES-A-8801247 (GLAXO GROUP LIMITED) * Reivindicaciones 1,6,7,8,11 *	1,6
A	GB-A-2192885 (GLAXO GROUP LIMITED) * Todo el documento *	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.06.93

Examinador
S. González Peñalba

Página
1/1